

CAPÍTULO 2

BIOMATERIALES

2.1. Introducción

La importancia de los materiales ha sido, es y será importantísima para la vida. La definición de “material” es tan sencilla como amplia: *“Elemento que entra como ingrediente en algún compuesto”* [1]. Todo está formado por materiales, desde un botón hasta un rascacielos, digamos que “todo objetivo tangible está compuesto de material”.

Desde la prehistoria, los hombres y algunos seres vivos han desarrollado materiales según sus necesidades. En la Edad de Piedra, los materiales que se obtenían de la naturaleza, por ejemplo la piedra o el hueso eran amartillados, cortados o calentados para obtener un material con las propiedades deseadas para su uso, por ejemplo herramientas. Después, con el avance de la tecnología los hombres empezaron a usar los metales para crear herramientas con mejores propiedades, a este periodo se le llama la Edad de los Metales. Los metales que se usaron para desarrollar dicha tecnología fueron el cobre, el bronce y el hierro. Aquí hay que destacar el descubrimiento de las aleaciones. La mejora en la tecnología de metales sigue estando presente hoy gracias al desarrollo de nuevas aleaciones. La aleación más importante, por la cantidad de aplicaciones que posee, es el acero, el cual ha sido utilizado, sobre todo en la construcción. El siguiente momento importante en la historia de los materiales para el ser humano fue el descubrimiento de los plásticos a mediados del siglo XIX. Hoy en día, la tecnología de materiales está siendo enfocada a los polímeros y a los materiales compuestos, ya que con ellos es posible obtener un material con unas propiedades óptimas para la aplicación

requerida. Además, cabe destacar la investigación de otro tipo de materiales como los biomateriales, también en significativo crecimiento.

El primer biomaterial, en el sentido en el que hoy se conoce este término, se desarrolló en la década de 1920. Reiner Erdle y Charles Prange, unieron sus conocimientos de médico dentista y metalurgia, respectivamente, para desarrollar el primer biomaterial metálico, la aleación Vitallium. Desde entonces, esta área ha experimentado un crecimiento vertiginoso, teniendo como referencia la línea de evolución de los materiales llamémoslos “comunes”, pero en lugar de en varios millones de años desarrollándose en un siglo.

Sobre la Historia de los materiales se podría escribir mucho. Esto sirve sólo como una breve introducción donde se destacan algunos hitos importantes de la evolución de los materiales.

2.2. Biomateriales: Definición, propiedades y clasificación

Hay muchas formas de abordar este apartado debido a que tanto la descripción como la clasificación de biomateriales es muy extensa. En este punto, se trata este tema de manera resumida.

El término biomaterial se podría definir a partir de su etimología descomponiendo la palabra en dos: bio- y -material. La palabra “material” se puede entender a grosso modo como *sustancia* y el prefijo “bio” como *vida*. Estas dos palabras se pueden relacionar de muchas maneras, pero quizás las dos que a continuación se mencionan sean las más obvias: Biomaterial es una sustancia creada por un organismo vivo o una sustancia que está en contacto con un organismo vivo. Ambas definiciones existen, pero corresponden a términos diferentes.

Aunque es común entenderlos como sinónimos, existe una diferencia entre el término material biológico y biomaterial. Esto es debido a que aparentemente el término “bio” delante o detrás de la palabra material no debería cambiar su significado, pero la Sociedad Europea de Biomateriales decidieron, en 1991, definir los biomateriales como aquellos “materiales utilizados para evaluar, curar, corregir o reemplazar cualquier tejido, órgano o función del cuerpo humano” [2]. Por otro lado, el término material biológico se utiliza para cualquier material que proceda de un ser vivo, por ejemplo las telarañas. Por lo tanto, podría decirse que el material biológico puede llegar a ser un tipo de biomaterial, pero no al revés.

Como se ha dicho en la definición de biomaterial, el fin de éste será entrar en contacto con un sistema biológico por lo que debe poseer unas propiedades características tanto mecánicas como biológicas. La característica esencial y que deben cumplir todos los biomateriales es la biocompatibilidad, la cual se

entiende como “la cualidad de no inducir efectos tóxicos o dañinos sobre los sistemas biológicos donde actúan, devolviendo una respuesta apropiada por parte del receptor y con un fin específico”. Debido a las características del sistema inmunológico cuando se introduce un cuerpo extraño en el organismo éste tiende a rechazarlo o incluso a atacarlo, generando dolores, inflamaciones, que pueden provocar la retirada de dicho material. Por lo tanto, se debe garantizar la biocompatibilidad antes de proceder a la intervención, y aún así, esperar un cierto tiempo después de la operación a que el cuerpo extraño no produzca efecto dañino en el organismo. La biocompatibilidad no es blanco o negro, existe un índice de compatibilidad, el cual nos indica lo adecuado o no de ese material, para ser utilizado como biomaterial en un ser vivo, teniendo en cuenta su aplicación.

Otra característica a tener en cuenta en la gran mayoría de biomateriales es su biodegradabilidad. Esta propiedad también está presente en todos los materiales convencionales como plásticos, vidrios, o incluso calcetines de lana. Todo es biodegradable, aunque el tiempo en que su descomposición ocurra no sea el mismo. Se define biodegradabilidad como la resistencia de una sustancia a ser descompuesta en los elementos químicos que la componen por la acción de organismos vivos, normalmente microorganismos, bajo condiciones ambientales. A mayor biodegradabilidad; más fácil su descomposición. Un ejemplo claro se puede encontrar en la ingeniería de tejidos, donde gracias a esta propiedad se puede implantar un material que se comporte como sustituto temporal del tejido dañado, mientras éste se regenera. Progresivamente la masa del biomaterial irá disminuyendo por acción propia de las células del organismo, metabolismo, y por mecanismos físico-químicos, como la hidrólisis, de forma controlada hasta desaparecer completamente en el tiempo adecuado. A veces los términos reabsorbible y degradable se utilizan en la bibliografía como sinónimos, si bien habría que destacar un matiz entre reabsorbible, que el organismo es capaz de metabolizar; y degradable, que se descompone después de un periodo de tiempo. En el caso de los implantes, la biodegradabilidad es muy importante ya que evita una segunda cirugía para eliminar el implante. Se debe garantizar también en el biomaterial que será químicamente estable y que tendrá un comportamiento eléctrico adecuado para su aplicación. Además, debido a la progresiva pérdida de masa, las propiedades mecánicas se verán afectadas. Por lo tanto otro aspecto a tener en cuenta a la hora de diseñar un biomaterial serán sus propiedades mecánicas, como la resistencia mecánica y a fatiga, que dependerán de su aplicación. Otra propiedad muy importante de un biomaterial a tener en cuenta es que no sea tóxico ni cancerígeno, ya que estará en contacto con seres vivos. Se podría continuar citando propiedades, pero éstas parecen suficientes para describir lo que es un biomaterial de forma general.

A continuación, se citan algunas formas de clasificación de los biomateriales, teniendo presente la cantidad de posibles clasificaciones que existen:

- Según su origen:
 - Natural, por ejemplo seda, lana, colágeno.
 - Sintético, comúnmente denominados materiales biomédicos.

- Dentro de los sintéticos y según su naturaleza:
 - Metales. Poseen buenas propiedades mecánicas. Usados, por ejemplo, en prótesis ortopédicas, implantes dentales.
 - Polímeros. Tienen propiedades cercanas a los tejidos vivos. Son los biomateriales más usados en implantes e ingeniería de tejidos.
 - Cerámicos. Son químicamente inertes y estables. Usados, por ejemplo, en prótesis óseas, válvulas de corazón.
 - Compuestos. Sus propiedades son muy variadas según los elementos que los constituyan. Usados en todos los campos de la bioingeniería.

- En función de la respuesta del propio organismo:
 - Inertes
 - Bioactivos
 - Reimplantados
 - Biodegradables
 - No degradables

Como se dijo al principio del apartado el mundo de los biomateriales es muy extenso y en continuo desarrollo, por lo que estas propiedades y clasificaciones pueden quedar obsoletas o inadecuadas en poco tiempo.

2.3. Biopolímeros: Definición, propiedades y clasificación

Un biopolímero es un polímero cuyo fin es el de interactuar con un sistema biológico. Evaluar, curar, corregir o reemplazar algún tejido, órgano o función del organismo son las posibles interacciones entre el biopolímero y el ser vivo. El biopolímero es una sustancia sólida tipo orgánico, inorgánico o inerte con la propiedad de ser biocompatible con el ser vivo, normalmente el cuerpo humano. Los biopolímeros, al igual que los polímeros, son macromoléculas formadas por la unión covalente de pequeñas unidades moleculares llamadas meros, que han sido obtenidos mediante un proceso de polimerización a partir de moléculas más pequeñas denominadas monómeros. A su vez las cadenas están unidas entre sí por enlaces de tipo secundario como fuerzas de Van der

Waals, puentes de hidrógeno, etc. que son débiles. En la figura 2.1 se pueden ver unos ejemplo de estas cadenas.

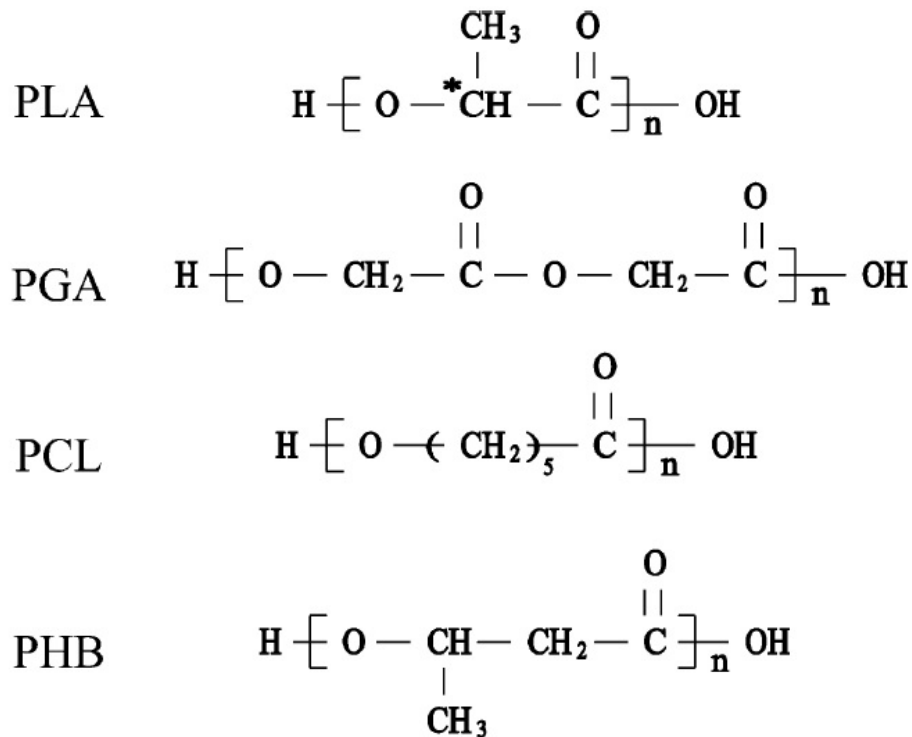


Figura 2.1. Fórmulas estructurales de los biopolímeros PLA (ácido poliláctico), PGA (ácido poliglicólico), PCL (policaprolactona) y PHB (polihidroxibutirato) [3]

Gracias a estas configuraciones de las cadenas, los biopolímeros tienen una gran capacidad para adaptar sus propiedades al tejido receptor, además poseen una gran versatilidad, lo cual hacen ser a los biopolímeros los materiales más usados en la bioingeniería. Para conseguir la adaptación de las propiedades para una aplicación determinada es común utilizar la copolimerización. También es importante que estos materiales mantengan su funcionalidad en ambientes agresivos durante el periodo deseado. Este periodo deseado es un factor decisivo en la siguiente propiedad, la biodegradación. No es una característica de todos los biopolímeros, ya que sólo es necesario en aquellos cuya aplicación sea temporal, como por ejemplo las suturas o los sistemas de liberación de fármacos. Las propiedades del biopolímero afectan a su grado de biodegradación. Estos factores son la cristalinidad, las temperaturas de fusión y transición vítrea, el peso molecular, su secuencia de distribución (al azar, en bloque...) y la presencia de monómero residual o aditivos.

Aunque parecidos, los biopolímeros no son iguales que los polímeros. A continuación, se describe alguna desigualdad entre ellos.

Los biopolímeros naturales, como por ejemplo una proteína, están constituidos por cadenas que se organizan formando una estructura característica y única para cada biopolímero. Esta estructura es un parámetro característico del biopolímero que se denomina estructura primaria. La función biológica viene determinada por las estructuras secundaria y terciaria. Los polímeros sintéticos tienen una estructura más simple y más aleatoria, lo que deriva en una distribución de masa molecular, la cual en los biopolímeros no existe. Todos los biopolímeros de un tipo tendrán el mismo número de monómeros, por lo tanto, tendrán la misma masa. Este fenómeno se denomina monodispersión o polidispersión con valor igual a 1 [4].

Una posible clasificación de biopolímeros según su origen, organiza a éstos en tres grandes categorías:

- Biopolímeros naturales, sintetizados por los seres vivos, como ácidos nucleicos (ADN, ARN, etc.), proteínas (fibrinas, globulinas, etc.), polisacáridos (celulosa, alginatos, etc.).
- Biopolímeros derivados, sintetizados artificialmente, pero a partir de sustancias naturales, como los celuloideos.
- Biopolímeros sintéticos, empleados en implantes, como siliconas.

Además, éstos últimos se dividen, en aplicaciones de la ingeniería de tejidos de la siguiente manera [5]:

- Poliésteres alipáticos saturados: ácido poli-láctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA), ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA) y copolímeros y ácido policaprolactona (PCL).
- Poliésteres lineales no saturados: Polipropileno fumarato (PPF).
- Poliésteres alipáticos: Polihidroxialcanoatos (PHB, PHBV, P4HB).

Los biopolímeros sintéticos son capaces de experimentar una degradación hidrolítica, por lo que es el grupo de polímeros a tener más en cuenta en este proyecto fin de carrera, en concreto, el ácido poli-láctico y sus copolímeros.

2.4. Ácido poli-láctico y copolímeros

Desde la primera aplicación médica de biomateriales en 1860, esta tecnología se ha desarrollado de manera muy notable. Al principio la mayor parte de ellos eran de origen metálico, pero esta proporción ha cambiado, siendo ahora los biopolímeros los más utilizados en esta área. El poli (metilmetacrilato) (PMMA) fue uno de los primeros polímeros usados como material biomédico en una reparación de córnea en 1940 [6].

El desarrollo de los biopolímeros ha sido y es muy amplio, por lo que casi han reemplazado al resto de materiales en estas aplicaciones. Dentro de este grupo el ácido poliláctico (PLA) y sus copolímeros son los biopolímeros sintéticos biodegradables más usados en medicina.

El PLA es un polímero constituido por moléculas de ácido láctico (figura 2.2) a través de una polimerización que puede ser realizada por dos métodos tradicionales: la policondensación directa o la policondensación por apertura del anillo (figura 2.2). Debido al grupo metil extra que posee, el PLA tiene un comportamiento más hidrofóbico, que por ejemplo el ácido poliglicólico (PGA) [8], que se degrada con gran facilidad. El PGA es un polímero con una configuración más sencilla (figura 2.3) muy usado también en aplicaciones médicas, pero con propiedades no muy distintas al PLA.

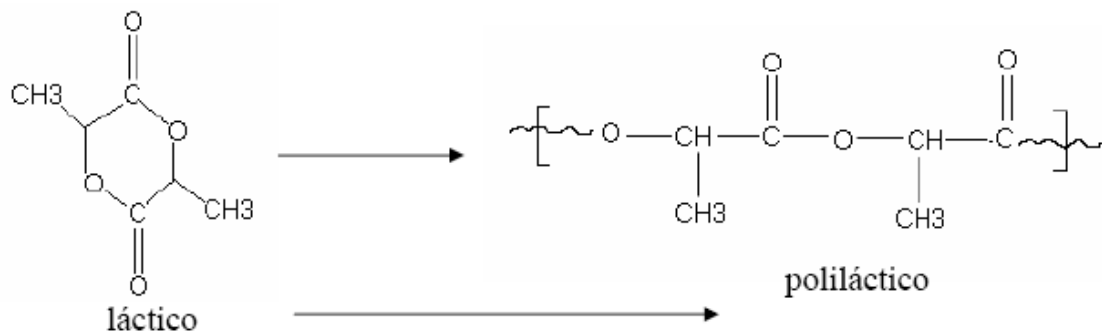


Figura 2.2. Obtención del ácido poli-láctico a partir del ácido láctico

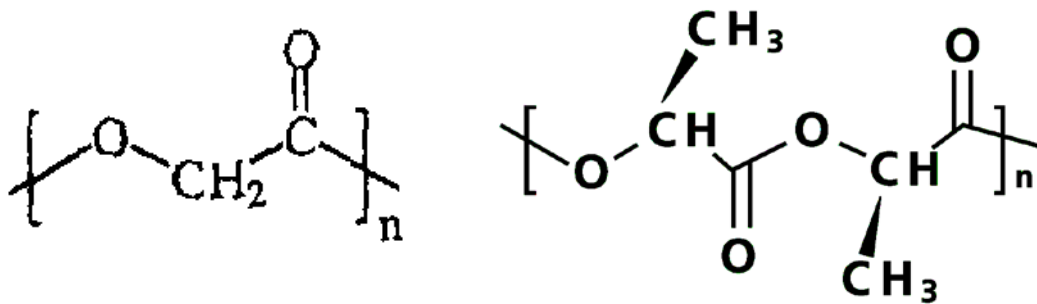


Figura 2.3. Formulación de la molécula PGA y PLA.

Estos dos ácidos se pueden combinar en uno, dando lugar a lo que se conoce como el copolímero PGA-PLA. Las propiedades de este copolímero son una mezcla de ambos. Por ejemplo, la cristalinidad del PGA se pierde cuando ambos se combinan. Esto implica una mayor afinidad del copolímero a la hidratación y a la hidrólisis. Por lo tanto, este copolímero experimenta una biodegradación mayor que el PLA y el PGA.

EL PLA puede aparecer de dos maneras según haga girar el plano de la luz polarizada en sentido horario, dextrógiro (ácido poli-D-láctico PDLA); o en

sentido contrario, levógiro (ácido poli-L-láctico PLLA). Esta variedad es posible, gracias a la quiralidad del PLA.

La tabla 2.1 muestra los valores de algunas propiedades de estos biopolímeros, la tabla incluye también las propiedades de otros biopolímeros con el propósito de poder compararlos.

Propiedades físicas de varios biopolímeros

Propiedades	Límites	Tipo de biopolímero							
		PLA	PLLA	DL-PLA	PGA	DL-PLA/PGA 50/50	DL-PLA/PGA 75/25	PCL	PHB
ρ (g/cm ³)	Superior	1,21	1,24	1,25	1,50	1,30	1,3	1,11	1,18
	Inferior	1,25	1,30	1,27	1,707	1,40		1,146	1,262
σ (MPa)	Superior	21	15,5	27,6	60	41,4	41,4	20,7	40
	Inferior	60	150	50	99,7	55,2	55,2	42	
E (GPa)	Superior	0,35	2,7	1	6	1	1,38	0,21	3,5
	Inferior	3,5	4,14	3,45	7	4,34	4,13	0,44	4
ϵ (%)	Superior	2,5	3	2	1,5	2	2,5	300	5
	Inferior	6	10	10	20	10	10	1000	8
σ^* (Nm/g)	Superior	16,8	40,0	22,1	40,0	30,9	31,8	18,6	32,0
	Inferior	48,0	66,8	39,4	>45,1	41,2	42,5	36,7	33,9
E* (KNm/g)	Superior	0,28	2,23	0,80	4,00	0,77	1,06	0,19	2,80
	Inferior	2,80	3,85	2,36	4,51	2,14	2,12	0,38	2,97
T _g (°C)	Superior	45	55	50	35	40	50	-60	5
	Inferior	60	65	60	45	50	55	-65	15
T _m (°C)	Superior	150	170	am.	220	am.	am.	58	168
	Inferior	162	200		233			65	182

am.: amorfo, no existe punto de fusión

Tabla 2.1. Propiedades físicas de varios biopolímeros [3]

En la tabla 2.1, las propiedades de los biopolímeros que se indican son las siguientes: la densidad (ρ), el límite elástico (σ), el módulo de Young (E), la deformación máxima (ϵ), el límite elástico y el módulo de Young divididos por la densidad del biopolímero (σ^* y E^* , respectivamente), la temperatura de transición vítrea (T_g) y la temperatura de fusión (T_m). De cada propiedad se muestran dos límites, el superior y el inferior, los cuales hacen referencia al grado de cristalinidad de los biopolímeros.

Las propiedades del PLLA hace que este polímero sea idóneo para aplicaciones donde se deben soportar cargas moderadas, como fijaciones ortopédicas que no conlleven una gran carga, tornillos y clavos, o suturas, además de ser de gran utilidad por su gran biocompatibilidad en la regeneración de tejidos, como por ejemplos los *scaffolds* reabsorbibles. Este proyecto fin de carrera va enfocado al análisis de materiales cuya aplicación pueda ser la de *scaffold* en la regeneración de tejidos, por ejemplo en huesos, por lo que se va a explicar este concepto de forma más detallada.

En ingeniería de tejidos un *scaffold* es el elemento utilizado para la generación del material que será implantado. El *scaffold* o matriz está constituido, fundamentalmente, de tres componentes principales, aunque no son imprescindibles. Dichos componentes son: un soporte material, un componente celular y aditivos activos. En la figura 2.4, el soporte material, *scaffold*, se constituye como elemento estructural básico y principal sobre el que construir el biomaterial. Este componente estructural está compuesto, en este caso, de PLLA.

En segundo lugar, tenemos el componente celular que si está presente puede incluir células primarias y/o células madres para aumentar la biocompatibilidad entre el biomaterial y el organismo del paciente.

Los aditivos activos son los encargados de regular o inducir la respuesta celular deseada en el lugar del implante. Por ejemplo: factores de crecimiento, vectores de transmisión génica y/o fármacos.

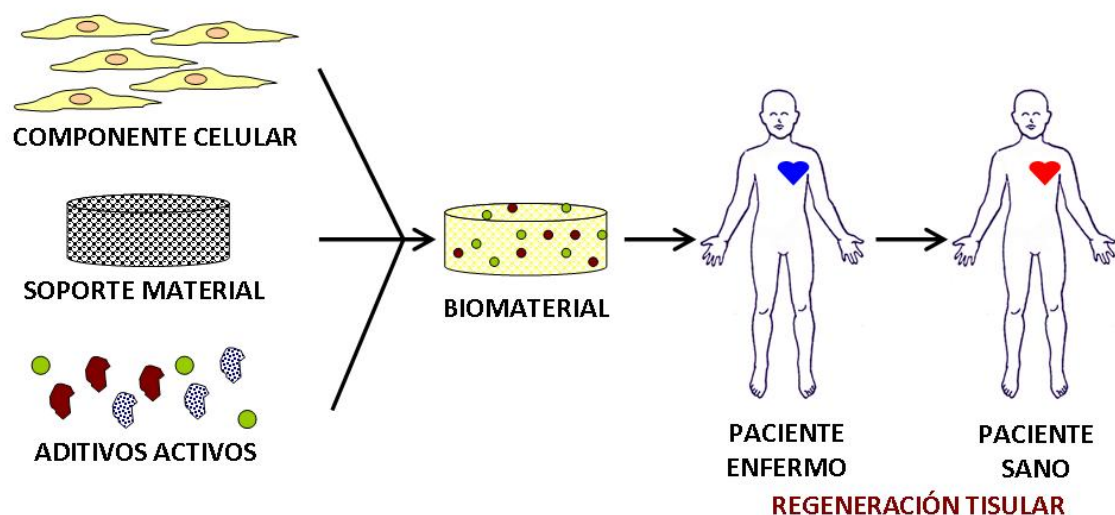


Figura 2.4. Esquema simplificado del concepto de Ingeniería de Tejidos. [9]

El *scaffold* es una estructura temporal, que el organismo debería metabolizar una vez haya cumplido su función, por eso se llama bioreabsorbible. El *scaffold* debe mantener sus propiedades físicas durante al menos 6 meses mientras tiene lugar la regeneración del tejido, antes de su biodegradación, habitualmente por hidrólisis. Además, el *scaffold* debe mimetizar el entorno del lugar donde será implantado, por lo que se deben tener muy en consideración las propiedades mecánicas y su geometría. Algunas de estas propiedades, como la resistencia a la degradación, están muy ligadas al peso molecular del biopolímero.

2.5. Peso molecular

El peso molecular del polímero es uno de los conceptos fundamentales en este proyecto fin de carrera, ya que se asume que es el responsable principal de la resistencia a la biodegradación en el proceso de hidrólisis. Así, a menor peso molecular, la degradación será más rápida [10]. Para explicar el peso molecular es necesario definirlo desde el concepto más elemental (masa molecular de una molécula) hasta el que es de interés en este proyecto (el peso molecular de un biopolímero).

El peso molecular de una molécula se define a partir de la masa molecular e indica el tamaño de la molécula. La masa molecular (M_m) es un número que indica el número de veces que la masa de una molécula es mayor que la unidad de masa molecular. Por lo tanto, una molécula que se compone de varios tipos y cantidad de átomos, tiene una masa molecular que se define por la siguiente ecuación:

$$M_m = \sum_i^N \text{masa atómica de } i * n^o \text{ átomos de } i \quad (2.1)$$

siendo i igual al número de sustancias diferentes.

Por ejemplo, para calcular la masa molecular de la molécula de agua (H_2O):

Masa atómica del H: 1,00797 u. Número de átomos de H: 2

Masa atómica del O: 15,9994 u. Número de átomos de O: 1

$$M_m = 1,00797 * 2 + 15,9994 * 1 = 18,01534 \approx 18 \text{ u}$$

Así es como se calcula la masa molecular de una molécula. Para llegar al peso molecular de un biopolímero es necesario pasar por calcular la masa molecular de un polímero.

Cuando las cantidades de número de átomos son altas, y alguna de las cadenas del polímero tengan 50.000 átomos de carbono y otras 50.002, esta pequeña diferencia no tendrá ningún efecto. En lugar de hablar de peso molecular concreto, se habla de peso molecular promedio, el cual tiene sentido tras asumir que se tendrá una distribución de pesos moleculares con forma de campana de Gauss.

El promedio puede ser calculado de diferentes maneras:

- PESO MOLECULAR PROMEDIO EN NÚMERO, M_n

Este peso molecular promedio es el más fácil de entender ya que es solamente el peso total de todas las moléculas poliméricas contenidas en la muestra, dividido por el número total de moléculas poliméricas en dicha muestra.

$$M_n = \frac{\sum_i n_i \times M_i}{\sum_i n_i} \quad (2.2)$$

Ejemplo 1: Calcular el peso molecular promedio de un termoplástico formado por un 10% de cadenas con pesos moleculares entre 50000 y 60000 y un 90% de cadenas con pesos moleculares entre 20000 y 30000.

Podemos considerar que para el 10% de las cadenas (con intervalo de pesos moleculares entre 50000 y 60000), el peso molecular promedio es 55000. Por otro lado, para el 90% de las cadenas (con intervalo de pesos moleculares entre 20000 y 30000), el peso molecular promedio es 25000.

Luego, $n_1 = 0,1$, $M_1 = 55000$ (= 10/100, fracción que corresponde al 10%) y

$n_2 = 0,9$, $M_2 = 25000$ (= 90/100, fracción que corresponde al 90%).

Para este termoplástico:

$$M_m = \frac{0,10 * 55000 + 0,90 * 25000}{0,10 + 0,90} = 28000$$

• PESO MOLECULAR PROMEDIO EN PESO, M_w

El peso molecular promedio en peso es un poco más complicado. Está basado en el hecho de dar más importancia a las moléculas más grandes ya que éstas contienen más de la masa total de la muestra polimérica que las moléculas pequeñas.

$$M_w = \frac{\sum_i n_i M_i^2}{\sum_i n_i M_i} = \sum_i n_i \frac{M_i}{M} M_i = \sum_i f_i M_i \quad (2.3)$$

Ejemplo 2: Calcular el peso molecular promedio en peso del ejemplo 1.

Para las cadenas con peso molecular promedio (M_1) de 55000 su fracción (n_1) es 0,10. Por otro lado, el peso molecular promedio del resto de las cadenas (M_2) es de 25000 con una fracción (n_2) igual a 0,90.

$$M_w = \frac{0,10 * 55000^2 + 0,90 * 25000^2}{0,10 * 55000 + 0,90 * 25000} = 30892,86 \text{ u}$$

Como se ve a simple vista no se obtienen los mismos resultados. Si se relacionan estos dos pesos moleculares promedios obtenemos el índice de polidispersión (M_w/M_n). Este término es mayor o igual a 1, siendo 1 cuando el polímero es monodisperso, o sea, tiene un único tipo de molécula; y cuanto mayor a 1 sea la relación, más polidispersa será la muestra.

Con esta definición de índice de polidispersión se llega al concepto de peso molecular de un biopolímero. Como ya se dijo antes, un biopolímero es un polímero monodisperso, donde sólo tiene un tipo de molécula que es la estructura primaria del mismo.

A partir de este momento sólo habrá un *peso molecular de biopolímero* y se denotará como W .

El peso molecular, además, es uno de los factores más importantes para determinar las propiedades de los polímeros, ya que dichas propiedades dependen principalmente de la longitud de las cadenas, y por consiguiente del peso molecular. En la figura 2.5 se puede ver la variación de la resistencia a tracción frente al peso molecular.

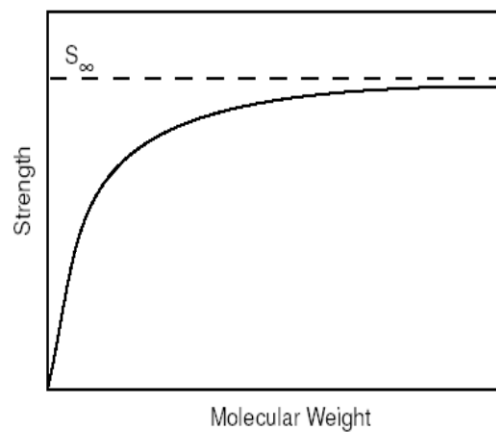


Figura 2.5. Variación de la resistencia a tracción frente al peso molecular [11]